

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)  
「特発性造血障害に関する調査研究」  
分担研究報告書

再生不良性貧血の治療に関するフローチャートの改訂

研究分担者 中尾眞二 金沢大学医薬保健研究域医学系細胞移植学 教授

**研究要旨:**2017年8月に、再生不良性貧血に対するシクロスポリン(CsA)の適応が非重症再生不良性貧血に拡大されると共に、トロンボポエチンレセプター作動薬であるエルトロンボパグ(EPAG)の保険適応が難治性再生不良性貧血と、ATG療法を受ける新規再生不良性貧血の両者に認められた。これを受けて、再生不良性貧血の治療参照ガイドで示されていた治療に関するフローチャートの改訂が必要となった。再生不良性貧血の治療参照ガイド作成ワーキンググループ内で意見を交換することにより、輸血が不要のステージ1、2aと、ステージ2のうち輸血が必要な例(ステージ2b)とステージ3-5に対する治療の新規フローチャートを作成した。主な変更点は、ステージ1と輸血不要なステージ2aに対してはシクロスポリンで治療を開始し、輸血が必要なステージ2bとステージ3-5に対してはATG+シクロスポリンにEPAGを加えるというものである。これらの方針の妥当性は、今後前向きな臨床試験で検証していく予定である。

#### A. 研究目的

我が国における再生不良性貧血治療における大きな問題点は、①治療開始が早ければ早いほど免疫抑制療法の奏効率が高いにも関わらず、非重症例に対するシクロスポリンの保険適応が認められていないことと、②ウマ抗胸腺細胞グロブリン(hATG)に比べて効果が劣るウサギATG(rATG)しか使用できず、重症再生不良性貧血に対する6か月時点での奏効率が50%弱であること、であった。

後者の問題に関しては、hATG+シクロスポリンにエルトロンボパグ(EPAG)を追加することによって、奏効率が著明に上昇することがアメリカ国立衛生研究所の報告で明らかになったことから、日本でもEPAGの保険適応拡大が待望されていた。2017年8月25日に、EPAGの難治性再生不良性貧血と、初回rATG療法を受ける再生不良性貧血患者に対するrATGとの併用の両者に保険適応が認められた。また、同時にシクロスポリンの非重症再生不良性貧血に対する適応拡大も承認された。これらの二つの適

応拡大は、今後の再生不良性貧血治療を大きく変える可能性がある。

このため、これらの2剤を取り入れた治療ガイドラインの改訂が必要と考えられた。そこで、特発性造血障害に関する調査研究の「再生不良性貧血の治療参照ガイド作成ワーキンググループ」内で、治療に関するフローチャートの刷新を目的に検討を開始した。

#### B. 研究方法

①輸血が不要なステージ1、2の再生不良性貧血と、②ステージ2のうち輸血が必要な例(ステージ2b)とステージ3-5に対する治療のフローチャート原案をワーキンググループ長の中尾が作成し、メーリングリストにより、各委員との意見交換により最終案を作成した。2018年1月12日に開催された「特発性造血障害に関する調査研究」第二回班会議総会でフローチャート改訂案を紹介し、班員の意見を求めた。

#### C. 研究結果

主な変更点は、ステージ1と輸血不要なステージ

2a の重症度の患者に対しては比較的少量(3.5 mg/kg)のシクロスポリンを 8 週間投与し、反応をみるという点と、HLA 一致同胞ドナーからの移植適応がない輸血が必要なステージ 2b・ステージ 3-5 の患者に対しては ATG+シクロスポリンに EPAG を加えるというものである。

シクロスポリンによる改善の徴候が見られなかった非重症例において血球減少が進行し、輸血が必要になった場合には、重症例に準じて ATG+シクロスポリン+EPAG 療法を行う。血球減少が進行するが、輸血までは必要としない例に対しては、二次治療として EPAG を投与する。これも無効であった場合はタンパク同化ステロイドを考慮する。

ATG+シクロスポリン療法を受ける患者に対しては原則として全例に EPAG を併用するが、「EPAG によって、染色体異常を持つ造血幹細胞の増殖が誘発される可能性が否定できないため、PNH 型血球や HLA クラス I アレル欠失血球などの免疫病態マーカーが陽性の若年者に対しては、EPAG の併用は慎重に行う。」という但し書きを加えることとした。

これらの原案を班会議総会で紹介したところ異論は見られず、承認が得られた。

#### D. 考察

改訂フローチャートにしたがって治療を行うことにより、非重症・重症再生不良性貧血の治療成績が飛躍的に向上することが期待できる。EPAG は初回 ATG 投与例だけでなく、シクロスポリンが無効であった非重症例に対する救済療法としても使用できるため、従来難治性とされていた罹病期間の長い症例も改善させられる可能性が高い。また、かつて ATG 療法を受けたものの無効であったため、治療関連死亡率の高い非血縁ドナーからの移植を待っていた患者も EPAG によって輸血が不要となる可能性が高いことから、非血縁ドナーからの移植を必要とする例が激減する可能性もある。ただし、これらの治療は経験の少ない治療であるため、多数例を対象とした前向き臨床試験によって真の有用性を確認する必要がある。

る。現在、西日本臨床研究グループを母体とする臨床試験を計画している。

#### E. 結論

新規に使用できるようになった「非重症例に対するシクロスポリン」とエルトロンボパグの両者を取り入れた「再生不良性貧血の治療参照ガイド」における新しい治療のフローチャートを作成した。

ワーキンググループ作成委員:中尾眞二(金沢大学)、小島勢二・濱 麻人(名古屋大学)、大橋春彦(トヨタ記念病院)、小原 明(東邦大学)、臼杵憲祐(NTT 関東病院)、猪口孝一(日本医科大学)、鈴木隆浩(北里大学)、小原 直(筑波大学)、小笠原洋治(慈恵医大)、太田晶子(埼玉医科大学)、島田直樹(国際医療福祉大学)、黒川峰夫(東京大学)

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Maruyama K, Aotsuka N, Kumano Y, Sato N, Kawashima N, Onda Y, Maruyama H, Katagiri T, Zaimoku Y, Nakagawa N, Hosomichi K, Ogawa S, Nakao S: Immune-Mediated Hematopoietic Failure after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Common Cause of Late Graft Failure in Patients with Complete Donor Chimerism. *Biol Blood Marrow Transplant* 24:43-49, 2018
2. Espinoza JL, Elbadry MI, Chonabayashi K, Yoshida Y, Katagiri T, Harada K, Nakagawa N, Zaimoku Y, Imi T, Hassanein HA, Khalifa ANA, Takenaka K, Akashi K, Hamana H, Kishi H, Akatsuka Y, Nakao S: Hematopoiesis by iPSC-derived hematopoietic stem cells of aplastic anemia that escape cytotoxic T-cell attack. *Blood Adv* 2:390-400, 2018
3. Zaimoku Y, Takamatsu H, Hosomichi K, Ozawa T, Nakagawa N, Imi T, Maruyama H, Katagiri T, Kishi H, Tajima A, Muraguchi A, Kashiwase

K, Nakao S: Identification of an HLA class I allele closely involved in the autoantigen presentation in acquired aplastic anemia. Blood 129:2908-2916, 2017

## 2. 学会発表

本ガイドライン作成に関する学会発表は行っていな。

## G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

### 1. 特許取得

該当なし。

### 2. 実用新案登録

該当なし

### 3. その他

該当なし